INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°48

BUSCA REALIZADA EM 9 DE JUNHO DE 2020

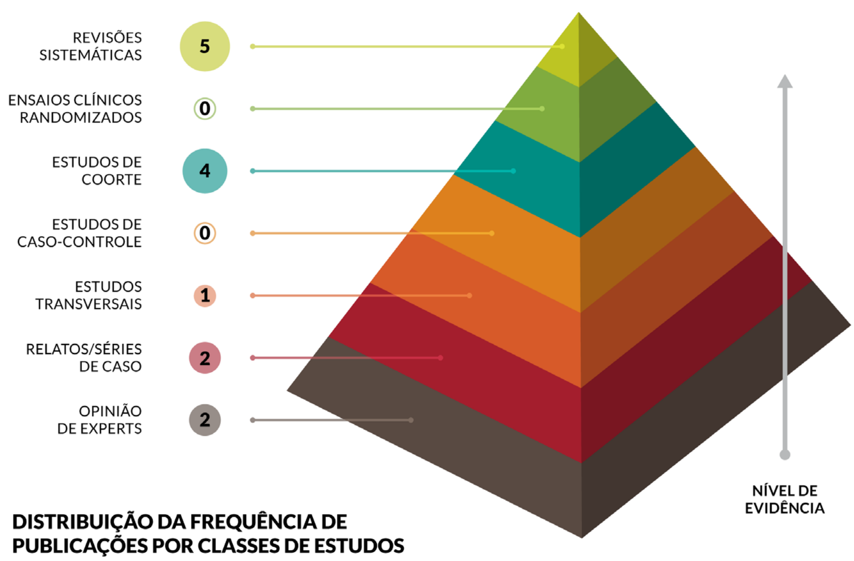
APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 14 ARTIGOS E 16 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:



DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (IECA)/BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA (BRA)

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ PERU E ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Revisão sistemática com metanálise que avalia a associação entre inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e desfechos clínicos na COVID-19. O desfecho primário avaliado foi a mortalidade por todas as causas. Dos 110 estudos identificados, 40 estudos (5.0615 pacientes) foram selecionados, 21 transversais (quase todos com risco de viés moderado), dois caso-controle (baixo risco de viés) e 17 estudos de coorte (9 desses com baixo risco de viés). Em relação ao desfecho primário, em 22 estudos (11 transversais e 11 coortes, *n* = 23059), o uso de IECA ou BRA não estava associado a maior chance de mortalidade por todas as causas (OR 1,11, IC 95% 0,77–1,60, *p* = 0,56). A heterogeneidade foi alta entre esses estudos. No que se refere aos desfechos secundários, em 18 estudos (11 transversais, 2 casos-controle e 5 coortes, *n* = 11870), o uso de IECA ou BRA não está associado à gravidade da COVID-19 (OR 0,79, IC 95% 0,59–1,07, *p* = 0,13), sendo a heterogeneidade também alta entre os estudos. Em seis estudos (2 transversais e 4 coortes, *n* = 8884), o uso de IECA ou BRA foi associado a maiores chances de admissão na UTI (OR 1,45, IC 95% 1,17–1,80, *p* < 0,01). O uso de IECA (OR 1,16, IC 95% 0,72–1,86, *p* = 0,53) e BRA (OR 1,26, IC 95% 0,87–1,83, *p* = 0,23), quando avaliados separadamente, não apresentaram associação com a admissão em UTI. Os autores concluem que o uso de IECA e BRA não estava associado a maior mortalidade por todas as causas em pacientes com a COVID-19. Além disso, não houve evidência de associação entre o uso de IECA ou BRA na maioria dos desfechos secundários clínicos e de biomarcadores. Embora esses resultados não sejam conclusivos, os autores descrevem que estes apoiam as diretrizes internacionais, que recomendam em continuar o uso de inibidores do sistema renina-angiotensina em pacientes com hipertensão e com a COVID-19.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 14/16 critérios foram atendidos. A revisão sistemática foi bem conduzida, principalmente em relação à avaliação do risco de viés. Os autores registram o protocolo da revisão e avaliaram o viés de publicação, embora o gráfico funil *plot* não estava disponível. As estratégias de buscas não estavam descritas no estudo. Não foram descritos os estudos excluídos de forma detalhada, bem como as fontes de fomento dos estudos incluídos. Os autores informam que a maioria dos estudos não utilizou efeitos ajustados, e assim, aumenta o risco de viés em medidas de efeito agregado, portanto esses resultados devem ser vistos com cautela. Além disso, maioria dos estudos incluídos eram transversais e com alta heterogeneidade, limitando a conclusão sobre causalidade. Por fim, alerta-se que o artigo em questão é um estudo *preprint*, que não foi revisado por pares.

TOCILIZUMABE

REVISÃO SISTEMÁTICA \ BRASIL

Revisão sistemática realizada para identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre os efeitos do tocilizumabe (TCZ) no manejo de pacientes com infecção por SARS-CoV-2. Foi realizada busca eletrônica 5 bases de dados gerais, 2 bases de literatura cinzenta e 1 registro de ensaios clínicos. Após processo de seleção, confirmou-se a elegibilidade de sete estudos (2 coortes retrospectivas e 5 casos-controles) e 27 protocolos de pesquisa. Entre os sete estudos incluídos, cinco avaliaram mortalidade ou sobrevida. No geral, a mortalidade foi menor no grupo tratado com TCZ em comparação ao grupo não tratado. Em modelo ajustado, a sobrevida no grupo que recebeu TCZ foi maior quando comparada ao grupo que não recebeu (HR = 0,035, IC95% 0,004–0,347). Em estudo de caso-controle, apesar de diferenças significativas entre os grupos em relação a idade dos pacientes e Índice de Comorbidade de Charlson (ambos mais elevados no grupo TCZ), os pacientes tratados com TCZ apresentaram menores taxas de mortalidade e/ou admissão na UTI (25% *vs.* 72%, respectivamente, p = 0,002), bem como menores taxas de necessidade de ventilação mecânica (0% *vs.* 32%, respectivamente) quando comparados ao grupo que recebeu terapia de suporte padrão. No entanto, não houve consenso entre os estudos. Em trabalho que comparou 91 pacientes que receberam terapia de suporte padrão com 21 pacientes que receberam TCZ, o risco de morte (OR = 0,78; IC95% 0,06–9,44) e o risco de internação na UTI até o 7º dia (OR = 0,11; IC95% 0,00 – 3,38) não diferiram entre os grupos. Outro estudo *preprint* avaliou 30 pacientes tratados com TCZ em comparação a 29 controles, em relação a risco de internação na UTI, o qual se mostrou menor em pacientes tratados com TCZ (OR = 0,17; IC95% 0,06–0,48). Um estudo reportou uma média maior de dias de internação (17,9 dias) no grupo tratado com TCZ (n = 44) em comparação com o grupo controle (n = 50). Em relação ao tempo para negativação de RT-PCR, um estudo com 42 pacientes que receberam TCZ e 69 controles observou que não houve diferença entre os grupos. Os estudos incluídos apresentaram qualidade metodológica limitada. Foi utilizada a metodologia GRADE, e a certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos incluídos. Portanto, o tocilizumabe apresentou divergências em relação a redução do risco de mortalidade. Os autores concluem que, até o momento, a eficácia e a segurança dessa intervenção para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 ainda são consideradas limitadas. Desse modo, destacam que, com exceção do contexto de pesquisa clínica ou de uso compassivo do medicamento, o uso do tocilizumabe não é indicado para o manejo de pacientes com COVID-19.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, 10 de 16 critérios foram atendidos, sendo 3 não aplicáveis pois não foi realizada meta-análise. Não houve registro de protocolo a priori; o processo de seleção dos estudos foi realizado por um revisor, e conferida por um segundo pesquisador. Não está claro se a extração de dados foi realizada em duplicata.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (IECA)/BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA (BRA)

REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE \ CHINA

Na busca sistemática realizada pelos autores, 11 estudos com 33.483 pacientes foram selecionados. Três estudos focaram nos pacientes gerais com COVID-19 e oito estudos foram baseados em pacientes hipertensos com COVID-19. Todos os estudos incluídos eram observacionais. A pontuação de todos os estudos observacionais foram > 6, indicando alta qualidade metodológica. Os autores não encontraram associação entre a terapia com inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e o risco de infecção por SARS-CoV-2, numa análise com 10629 pacientes (OR = 0,95, IC 95%: 0,89–1,02; p = 0,14). Quando analisados por população geral e hipertensos, os resultados também não demonstraram associação do tratamento com o risco de infecção viral (OR = 0,96, IC 95%: 0,89-1,05; p = 0,45 e OR = 1,00, IC 95%: 0,90–1,12; p = 1,00, respectivamente). Na avaliação do risco de COVID-19 grave, a análise dos subgrupos mostrou que não houve associação significativa na população geral (OR = 0,85, IC 95%: 0,66–1,08; p = 0,19) ou em pacientes hipertensos (OR = 0,73, IC 95%: 0,51–1,03; p = 0,07). Sete estudos relataram mortalidade por todas as causas em 11.509 pacientes com COVID-19. A terapia com IECA/BRA foi associada a um risco diminuído de mortalidade por todas as causas (OR: 0,52, IC 95%: 0,35–0,79; p = 0,002) com modesta heterogeneidade (I2 = 46%). No entanto, quando um artigo foi excluído da análise, não houve evidência de heterogeneidade (I2 = 1%) e a conclusão foi a mesma (OR: 0,46, IC 95%: 0,33–0,64; p < 0,001). Na análise de sensibilidade, os resultados não foram estatisticamente significantes quando os estudos não ajustados foram excluídos (OR = 0,34, IC 95%: 0,18–0,63; p = 0,007). Os autores concluem que o uso da terapia com IECA/BRA não foi associado a um risco aumentado de COVID-19. O risco de morte por todas as causas diminuiu com a terapia com IECA/BRA, tanto na população geral quanto em pacientes com hipertensão.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 13/16 critérios foram atendidos. Os autores não fizeram uso de um protocolo de revisão, não forneceram uma lista dos artigos excluídos e não forneceram a fonte de financiamento dos artigos incluídos. Além disso, citam que os estudos incluídos foram observacionais e portanto, não podem confirmar a relação de causa e efeito entre a terapia e o prognóstico clínico dos pacientes. Neste estudo, não foi levado em conta outras terapias administradas nos pacientes, o que pode ter influenciado o seu desfecho. Este trabalho ainda não foi revisado por pares.

HIDROXICLOROQUINA E CLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE \ *CHINA*

Nesta revisão sistemática, os autores buscaram examinar os perfis de segurança da cloroquina (CQ) e seu derivado hidroxicloroquina (HCQ) no que se relaciona ao aparecimento de eventos adversos (EA). A pesquisa bibliográfica resultou em 23 e 17 estudos para CQ e HCQ, respectivamente. Desses estudos, foi feita meta-análise sobre os que foram controlados por placebo, que incluíram 6 estudos para CQ e 14 estudos para HCQ. A análise não foi limitada a tratamento viral apenas; os dados também incluíram o uso de CQ ou HCQ para o tratamento de outras doenças. Os ensaios para a CQ consistiram em um total de 2.137 participantes (*n* = 1.077 CQ, *n* = 1.060 placebo), enquanto os ensaios para a HCQ envolveram 1.096 participantes (*n* = 558 HCQ e *n* = 538 placebo). Os EAs moderados ou totais foram estatisticamente mais altos para CQ ou HCQ em relação ao placebo. Os EAs foram posteriormente categorizados em quatro grupos e as análises revelaram que os EAs neurológicos, gastrointestinais, dermatológicos e oftalmológicos foram maiores nos participantes que tomaram CQ em comparação ao placebo. Embora isso não fosse evidente nos grupos tratados com HCQ, análises adicionais sugeriram que havia mais EAs atribuídos a outros sistemas orgânicos que não foram incluídos nas meta-análises categorizadas. Além disso, as análises de meta-regressão revelaram que os EAs totais foram afetados pela dosagem no grupo CQ. Os autores reportam que os participantes de ensaios que tomam CQ ou HCQ têm mais EAs do que os participantes que tomam placebo e que medidas de precaução devem ser tomadas ao usar esses medicamentos para tratar a COVID-19.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, 12/16 critérios foram contemplados. Apesar de trazer um sumário dos estudos incluídos, estes não foram descritos em detalhes e as fontes de financiamento dos mesmos não foram mencionadas. Os estudos excluídos não foram apresentados e os autores não mencionaram se há conflitos de interesse na condução desta revisão.

DIVERSOS MEDICAMENTOS

REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE \ *ARÁBIA SAUDITA*

Esta revisão tem o objetivo de identificar artigos sobre diferentes tipos de terapias utilizadas em pacientes com COVID-19 e avaliar os resultados desses tratamentos (taxas de recuperação e mortalidade). A busca foi realizada nas bases de dados PubMed e ScienceDirect com a seguinte combinação de palavras-chave: SARS-COV-2, COVID-19, ensaio clínico, relato de caso, série de casos, estudo prospectivo, estudo retrospectivo, estudo de coorte , antibacteriano, antiviral e plasma convalescente. Foram incluídos estudos considerados com texto completo, em inglês e artigos revisados por pares publicados de 26 de março a 13 de abril de 2020. Artigos duplicados, foram excluídos. Sessenta e nove estudos foram elegíveis e 48 terapias diferentes foram identificadas com média de 4,4 tratamentos por estudo. A maioria desses artigos foi de relatos de casos, séries de casos ou pesquisas empíricas prospectivas e retrospectivas. Terapia com Corticosteroides (*n* = 50) foi a mais

relatada para o tratamento de COVID-19, seguida de antivirais lopinavir/ritonavir (*n* = 35), interferon (*n* = 30) , oseltamivir (*n* = 28) e umifenovir (cloridrato de arbidol; *n* = 26). Os antibacterianos mais citados foram moxifloxacina (*n* = 11), azitromicina (*n* = 7) e hidroxicloroquina (*n* = 7).A análise dos dados mostrou resultados positivos nos tratamentos de pacientes COVID-19 usando hidroxicloroquina (66,6%), azitromicina (55,5%), lopinavir/ritonavir (54,9%), corticosteroides (52%), umifenovir (51,2%), interferon (50%), remdesivir (45,9%), ribavirina (43,5%), moxifloxacina (35,3%) e oseltamivir (33,6%). Os resultados negativos foram relacionados principalmente aos corticosteroides (21,3%), seguidos pelo remdesivir (16,9%), moxifloxacina (13,4%) e oseltamivir (12,5%). Os únicos resultados estatisticamente significativos foram observados no grupo de tratamento com hidroxicloroquina (p < 0,05). Os efeitos da hidroxicloroquina foram consideravelmente mais potentes quando administrados com azitromicina. Já outro estudo não pôde confirmar os benefícios da cloroquina e hidroxicloroquina, pois nele foi apresentada maior frequência de arritmias ventriculares quando administradas em pacientes com COVID-19. Os autores, apesar das limitações, concluem que esta revisão forneceu informações sobre os resultados de recuperação e mortalidade associados às opções terapêuticas disponíveis para COVID-19, mostrando resultados positivos, principalmente em relação à hidroxicloroquina, azitromicina e lopinavir/ritonavir.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 07/16 critérios foram atendidos. A pergunta da pesquisa e os critérios de inclusão não incluíram todos os componentes PICO (pergunta, intervenção, comparador, desfecho). Não há declaração nem justificativas para possível desvio significativo de protocolo, estabelecido antes da realização da revisão. Não há clareza sobre a justificativa para a seleção dos estudos incluídos. Sobre os excluídos, foi relatado apenas o quantitativo e as justificativas, mas não há anexo listando os mesmos. A revisão também não menciona sobre as fontes de financiamento para os estudos incluídos, métodos para combinação estatística dos resultados da meta-análise, sobre heterogeneidade ou mesmo apresenta uma discussão adequada sobre os impactos de vieses nos resultados. Os artigos incluídos eram de baixa qualidade, com desenhos e resultados inconsistentes.

ALMITRINA

COORTE \ *FRANÇA*

Neste estudo de coorte, 19 pacientes diagnosticados com COVID-19 foram avaliados quanto à melhora da hipoxemia mediada por administração de almitrina. Os pacientes tinham em média 63 (54–67) anos e o tempo de admissão na UTI foi de 4 (2–6) dias. No momento da infusão de almitrina (2 µg/kg/min), 15/19 (79%) estavam em ventilação mecânica com bloqueio neuromuscular. A pressão positiva expiratória final foi fixada em 10 [10-12] cm H_2O e a complacência estática foi em 32 [28–35] mL/cmH2O. Dezoito pacientes (95%) tiveram pelo menos uma sessão de decúbito ventral antes da almitrina. A proporção média de PaO_2/FiO_2 aumentou de 79 [64–100] na linha de base para 117 [81–167] após administração da almitrina (p = 0,001). O nível médio de lactato arterial aumentou de 1,2 [0,9–1,4] para 1,5 [1,1–1,7] mmol/L depois da infusão de almitrina (p = 0,002). A pressão atrial direita não se alterou após a infusão de almitrina (9 [8–11] a 10 [9–11] mmHg, p = 0,174). De acordo com os autores, esse foi o primeiro estudo a relatar o uso

terapêutico da almitrina em pacientes com COVID-19. Este tratamento foi associado a um aumento da relação PaO_2/FiO_2 em pacientes infectados por SARS-CoV-2.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. Devido à falta de um grupo controle, dois critérios não foram aplicados. Além da limitação da ausência de um grupo comparador, os autores não identificaram fatores de confusão. O tamanho amostral é outro agravante que impede extrapolações.

ARBIDOL

ENSAIO CLÍNICO NÃO-RANDOMIZADO \ *CHINA*

Este estudo teve como objetivo explorar o efeito clínico do Arbidol (ARB), combinado com terapia adjuvante, em 62 pacientes hospitalizados com COVID-19 confirmada. Divididos em 2 grupos, 20 pacientes (grupo controle) receberam apenas terapia adjuvante (interferon, metoxifenamina, eucaliptol, moxifloxacina, ambroxol, ibuprofeno, suporte de oxigênio), enquanto que 42 (grupo teste) receberam, além da terapia adjuvante, doses de ARB (200 mg 3x/dia). Sintomas clínicos como febre, tosse, obstrução/secreção nasal, hipodinamia e diarreia, além de resultados de proteína C reativa (PCR), procalcitonina (PCT), hemogramas, exames bioquímicos, e tempo para negativação viral (2 resultados negativos consecutivos, com intervalo de 24h entre os testes), foram registrados nos dois grupos, antes e após os esquemas de tratamento, e em seguida, comparados. Como resultados, os autores informaram que a febre e a tosse no grupo teste foram aliviadas acentuadamente mais rápido do que no grupo controle ($p < 0,05$), e o tempo de normalização da temperatura também foi muito menor (4,98 ± 1,79 *vs.* 6,01 ± 1,80, $p = 0,021$); não houve diferença aparente entre os dois grupos em relação à porcentagem de pacientes com PCR anormal, PCT, hemogramas e exames bioquímicos ($p > 0,05$); o tempo para negativação viral no grupo de teste foi menor do que no grupo de controle; o período de hospitalização dos pacientes nos grupos teste e controle foi de 16,5 (± 7,14) e 18,55 (± 7,52) dias, respectivamente. Por fim, os autores concluem que o tratamento com ARB combinado com a terapia adjuvante pode aliviar com maior rapidez a febre dos pacientes com COVID-19, além de acelerar o tempo de cura em certo grau. Recomendam, contudo, que novas pesquisas clinicas sejam feitas, a fim de confirmar esses resultados.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies* (*non-randomized experimental studies*), 07/09 critérios foram atendidos. Não foi informado o tempo de tratamento dos pacientes, nem se esse tempo foi igual entre os dois grupos. Não há informação sobre o tempo de acompanhamento dos pacientes, nem se todos os pacientes foram seguidos pelo mesmo período. Não há menção de estratégias utilizadas para lidar com possíveis perdas de seguimento dos pacientes. Não foram informados os métodos utilizados para mensuração dos desfechos avaliados no estudo. Não há informação de como as estratégias de tratamento foram distribuídas entre os dois grupos. Não houve classificação da gravidade da doença entre os participantes, nem informação sobre a carga viral basal desses pacientes, fatores esses que podem influenciar os desfechos avaliados. Dessa forma, recomenda-se cautela na interpretação dos resultados apresentados.

VITAMINA D

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nesta coorte retrospectiva, os autores procuraram avaliar se pacientes com deficiência de vitamina D (VitD) têm maior probabilidade de testar positivo para COVID-19, quando comparados a pacientes sem deficiência de VitD. Baseados na hipótese de que o tratamento da hipovitaminose D diminui a incidência de infecções virais do trato respiratório, os pesquisadores também avaliaram o efeito desse tratamento na incidência da COVID-19. Definiu-se deficiência de VitD quando as concentrações de 25-(OH)-VitD eram < 20ng/ml (ou de 1,25-di-hidroxicolecalciferol < 18pg/m,l) dentro de 1 ano antes do teste da COVID-19. O tratamento foi definido pelo tipo de VitD administrada (D2, D3, etc.) e pela dose mais recente utilizada. Mudanças no tratamento, como o aumento ou a diminuição das doses de VitD, também foram analisadas. Combinaram-se os valores da última concentração de VitD disponível de cada paciente, com as possibilidades de mudanças no tratamento, o status da VitD dos pacientes no momento do teste da COVID-19 foi categorizado em: 1- deficiência provável; 2- provável suficiência; 3- deficiência incerta. A associação da deficiência de VitD e de mudanças no tratamento, com outros fatores demográficos e clínicos também foi avaliada, por meio de análise multivariada. Entre 4.314 pacientes testados positivos para COVID-19, 499 tinham dados sobre concentrações de VitD no ano anterior ao diagnóstico da COVID-19, e foram incluídos nas análises. O status da vitamina D no momento do diagnóstico foi classificado como deficiência provável para 127 (25%) pacientes, provável suficiência para 291 (58%), e deficiência incerta para 81 (16%) pacientes. Na análise multivariada, o teste positivo para COVID-19 foi associado ao aumento da idade (RR (idade < 50) = 1,05, p < 0,021;RR (idade ≥ 50) = 1,02, p < 0,064)), raça não branca (RR = 2,54, p < 0,01) e deficiência provável de vitamina D (RR = 1,77, p < 0,02), quando comparado aos pacientes com provável suficiência de vitamina D. As taxas previstas de COVID-19 no grupo deficiente em VitD foi de 21,6% (IC95% [14,0%–29,2%]) versus 12,2% (IC95% [8,9% –15,4%]) no grupo dos pacientes com níveis suficientes de VitD. Em relação aos tratamentos, observou-se que a deficiência de VitD diminuiu com o aumento das doses, especialmente quando utilizada a VitD3. Como conclusão, os autores informam que a deficiência de VitD que não é suficientemente tratada, está associada a um risco aumentado do paciente testar positivo para COVID-19. Sugerem que o controle e tratamento da hipovitaminose D pode reduzir esse risco. Por fim, defendem que essa complexa relação entre níveis de deficiência de VitD, possíveis tratamentos e riscos de COVID-19 seja avaliada por meio de ensaios clínicos randomizados.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 08/11 critérios foram atendidos. Não fica claro qual foi o tempo de acompanhamento dos pacientes, nem se esse acompanhamento foi completo. Também não há informação sobre perda de seguimento de pacientes, ou se foram utilizadas estratégias para lidar com um possível acompanhamento incompleto. Segundo os próprios autores, as associações observadas podem não refletir os efeitos causais da deficiência de vitamina D na COVID-19, especialmente porque essa deficiência pode refletir uma variedade de condições crônicas de saúde, ou fatores comportamentais, que reduzem plausivelmente a probabilidade de tratamento da hipovitaminose D, e aumentam o risco de COVID-19.

TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

O Tocilizumabe é um antagonista do receptor de IL-6 e age sobre a supressão da tempestade de citocinas nos pacientes em estágio crítico da COVID-19. Os autores realizaram um estudo multicêntrico a partir da coleta de dados em prontuários médicos, de forma retrospectiva e simultânea, de pacientes admitidos entre os dias 13/03/2020 a 16/04/2020. O objetivo do estudo foi avaliar a utilidade e o tempo certo da administração de tocilizumabe (TCZ) em pacientes em estágio crítico com a COVID-19. A dose precoce foi definida como uma dose de tocilizumabe administrada antes, ou pelo menos um dia após a intubação, e a dose tardia foi definida quando o TCZ foi administrado em mais de um dia após intubação. Foram avaliados 145 participantes de 24 hospitais. A idade média dos pacientes foi 58.1 anos, 93 (64,6%) eram do sexo masculino, 87 (60%) receberam esteroides, 143(98,6%) receberam HCQ/AZT e 99 (68,3%) dos pacientes apresentavam comorbidades. O uso de TCZ em única dose ocorreu em 123 pacientes (84,8%) e 22 (15,2%) pacientes receberam duas doses. A dose de 4mg/kg até a dose máxima de 400mg foi administrada em 135 pacientes, cinco pacientes receberam 600mg e quatro pacientes receberam uma dose de 800mg. Dos pacientes em ventilação mecânica (VM), 37 receberam dose precoce de TCZ e 44 a dose tardia de TCZ. Sobre os desfechos, 70 (48,3%) receberam alta hospitalar, 34 (23,5%) permaneceram hospitalizados e 41(28,3%) faleceram. Comorbidades estavam presentes em 25 (60,9%) dos pacientes que morreram, e 35 (85,3%) pacientes que faleceram, necessitaram de VM. Os resultados do modelo de regressão logística, quando avalia o uso de VM como desfecho, e dias desde a admissão até a dose de tocilizumabe, uso de esteroides e dados demográficos como variáveis preditoras, demonstraram que cada dia adicional em que a dose de tocilizumabe é adiada a partir do dia da admissão, as chances de exigir VM aumentam em 21%, mantendo todas as outras covariáveis constantes (IC 95%: [1,08, 1,38], p = 0,002). Nenhuma diferença significativa foi demonstrada na probabilidade de VM relacionada ao uso de esteroides (p = 0,965). Quando se avalia os desfecho de mortalidade com o momento da dose de TCZ (tardia ou precoce) em pacientes que necessitam de VM, a taxa de mortalidade foi mais baixa nos pacientes que receberam a dose precoce de TCZ em comparação aos que receberam a dose mais tarde (13,5% *vs.* 68,2%, $p < 0,001$), após o ajuste para as variáveis demográficas basais. Os pacientes que receberam a dose mais cedo tiveram uma taxa de alta hospitalar significativamente maior em comparação àqueles que receberam a dose mais tarde (59,5% *vs.* 18,2%, $p < 0,00$). A mortalidade foi 17,8 vezes maior para os pacientes que recebem a dose de tocilizumabe mais tarde em comparação com os pacientes que recebem a dose mais cedo, mantendo todas as outras covariáveis constantes (IC 95%: [5,32, 74,55], $p < 0,001$). Os autores informam que embora o momento ideal da administração do tocilizumabe não tenha sido ainda estabelecido, os dados deste estudo apoiam o benefício deste medicamento sobre a mortalidade, quando administrado precocemente, e em até um dia de após intubação. Por fim, recomendam o uso de tocilizumabe de forma precoce no espectro de tratamentos da COVID-19.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8/11 critérios foram atendidos e 2/11 não se aplicam. Uma das fragilidades do estudo foi a ausência de um grupo controle livre da exposição. Não são descritos possíveis fatores de confusão e estratégias para lidar com esse fatores. O uso de múltiplas terapias para tratamento da COVID-19 poderia ser um dos fatores de confusão observado. Os autores descrevem que não foi possível avaliar a relação entre os níveis de IL-6 e a eficácia do tocilizumabe, uma vez que esses níveis estavam raramente disponíveis no momento da coleta de dados. Estudos randomizados devem ser realizados a fim de avaliar a recomendação dos achados deste estudo. Os autores não declaram potenciais conflitos de interesse. Por fim, alerta-se que o artigo em questão é um estudo *preprint*, que não foi revisado por pares.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (IECA)/BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA (BRA)

ESTUDO TRANSVERSAL \ *ITÁLIA*

Trata-se de um estudo observacional que buscou investigar a associação entre o uso crônico de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) e resultados relacionados à COVID-19 em pacientes hipertensos. Foram avaliados 133 pacientes em um hospital, que foram agrupados de acordo com seus medicamentos anti-hipertensivos crônicos (IECA, *n* = 40; BRA, *n* = 42; não inibidores do SRAA, *n* = 51). Não houve diferença estatística entre os grupos IECA e BRA em termos de taxa de admissão hospitalar, oxigenoterapia e necessidade de ventilação não invasiva. Os pacientes tratados cronicamente com inibidores do RAAS mostraram uma taxa significativamente menor de admissão em unidades de terapia semi-intensiva/intensiva, quando comparados à população não RAAS (OR = 0,25, IC95%: 0,09-0,66; *p* = 0,006). Da mesma forma, o risco de mortalidade foi menor no primeiro grupo, embora não tenha alcançado significância estatística (OR = 0,56, IC95%: 0,17-1,83, *p* = 0,341). Os autores concluem que o uso crônico de inibidores do RAAS não afeta negativamente o curso clínico da COVID-19 em pacientes hipertensos.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 7/8 critérios foram contemplados. Apesar de apontar possíveis fatores de confusão, os autores não utilizaram nenhuma estratégia para lidar com estes. Os autores sugerem que são necessários mais estudos para determinar se os inibidores do RAAS podem ter um efeito protetor na morbimortalidade relacionada à COVID-19.

CORTICOSTEROIDES, IMUNOGLOBULINA, TOCILIZUMABE

SÉRIE DE CASOS \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Complicações graves da COVID-19 foram raramente relatadas em crianças. Dados internacionais sugerem o desenvolvimento de uma síndrome pró-inflamatória com características da doença de Kawasaki (KD) ou síndrome do choque tóxico (TSS) em crianças, possivelmente relacionada à COVID-19. Neste estudo, os autores descrevem as características clínicas em pacientes com COVID-19 de até 21 anos de idade que apresentaram uma síndrome clínica caracterizada por febre prolongada, inflamação sistêmica, choque, disfunção de órgão terminal, ou sintomas remanescentes de KD ou TSS. Foram incluídos 17 pacientes, 8 do sexo masculino, com média de 8 anos (IQR: 1,8–16 anos), a maioria era branca (*n* = 12) e previamente saudável (asma leve em 3). Todos os pacientes apresentaram febre (duração mediana, 5 dias). Quatorze apresentaram sintomas gastrointestinais, com 1 mostrando ileocolite aguda na imagem. Achados mucocutâneos foram comuns (erupção cutânea [*n* = 12], conjuntivite [*n* = 11] e vermelhidão/inchaço labial [*n* = 9]). Três pacientes estavam em hipóxia na internação e 13 tiveram choque. Quatorze apresentaram achados anormais de radiografia de tórax, mais comumente opacidades intersticiais bilaterais. Oito preencheram os critérios para KD e 5 para KD incompleto. A concentração de marcadores inflamatórios foi elevada em todos os pacientes, e a maioria apresentou linfopenia (*n* = 12), aumento de células imaturas do sistema imune [pandemia] (*n* = 11), concentração elevada de troponina T (*n* = 14) e concentração elevada de NT-proBNP (*n* = 15). Quatorze pacientes receberam tratamento com esteroides, com metilprednisona (intervalo de doses, 2-30 mg/kg por dia) ou hidrocortisona (dose, 2 mg/kg por dia); 1 recebeu prednisona. Treze pacientes receberam imunoglobulinas intravenosas (intervalo de doses, 2–4 g/kg), incluindo 3 pacientes que não receberam esteroides e 8 que preencheram os critérios para KD. Um paciente recebeu tocilizumabe. Ao final do estudo, após um tempo total médio de permanência hospitalar de 7,1 dias (intervalo, 3–18), todos os pacientes receberam alta hospitalar sem óbitos.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 9 de 10 critérios foram contemplados. Como limitação, os autores não reportaram as características demográficas dos participantes do estudo.

IMUNOGLOBULINA, CORTICOSTEROIDES, ANAKINRA, INFLIXIMABE

SÉRIE DE CASOS \ *REINO UNIDO*

O objetivo do estudo foi descrever as características clínicas e laboratoriais de crianças hospitalizadas que atendiam aos critérios para a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica associada temporalmente ao coronavírus 2 (SARS-CoV-2) (PIMS-TS). Entre 23 de março e 16 de maio de 2020, 58 crianças internadas em 8 hospitais na Inglaterra foram identificadas e consideradas como atendendo aos critérios do PIMS-TS. A data final do acompanhamento foi em 22 de maio de 2020. A idade mediana foi de 9 anos (IQR: 5,7–14; variação: 3 meses a 17 anos), 33 eram meninas (57%) e 40

(69%) eram de raça negra ou asiática. A maioria dos pacientes era previamente saudável e apenas 7 apresentavam comorbidades (asma, neurodisabilidade, epilepsia, traço falciforme e alopecia). Todos os pacientes apresentaram febre por 3 a 19 dias e combinações de dor de garganta, dor de cabeça e dor abdominal. Erupções eritematosas estavam presentes em 30 (52%). Injeção conjuntival foi observada em 26 (45%), linfadenopatia em 9 (16%), alterações da membrana mucosa e lábios rachados em 17 (29%) e mãos e pés inchados em 9 (16%). A admissão em UTI pediátrica foi necessária em 29 pacientes (50%) e 13 (22%) desenvolveram lesão renal aguda. Choque que requeresse suporte inotrópico esteve presente em 27 pacientes (47%). Os resultados dos testes de PCR para detectar SARS-CoV-2 foram positivos em 26% (*n* = 15). O anticorpo IgG contra SARS-CoV-2 foi positivo em 40 dos 46 pacientes (87%) (não testado em 21% [12/58] e negativo em 13% [6/46]). No total, 45 de 58 pacientes (78%) tinham evidências de infecção por SARS-CoV-2 atual ou anterior. Todos os pacientes apresentaram evidência de um estado inflamatório marcado. Suporte inotrópico foi necessário em 47%; 71% foram tratados com imunoglobulina intravenosa e 64% com corticosteroides. Três pacientes receberam anakinra e oito infliximabe; 22% dos pacientes se recuperaram apenas com cuidados de suporte. Nesta série de casos de crianças hospitalizadas com PIMS-TS, havia um amplo espectro de sinais, sintomas e gravidade da doença, variando de febre e inflamação a lesão miocárdica, choque e desenvolvimento de aneurismas das artérias coronárias. Os autores concluem que a comparação com pacientes com outras síndromes sugere que esse distúrbio difere de outras entidades inflamatórias pediátricas.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 6 de 10 critérios foram atendidos. De acordo com o relato, não houve inclusão completa, nem consecutiva de casos nesse estudo. Não houve detalhamento dos locais/clínicas, tampouco houve análise estatística formal.

DIVERSOS MEDICAMENTOS

REVISÃO NARRATIVA \ *TURQUIA, ALEMANHA E ESPANHA*

Nesta revisão, são discutidos o diagnóstico e o gerenciamento de reações de hipersensibilidade a fármacos causadas por medicamentos, disponíveis para outras indicações, que estão sendo utilizados para o tratamento de COVID-19. Os fármacos foram classificados em quatro grupos de acordo com suas funções em diferentes fases da doença como: antivirais, antivirais e/ou imunomoduladores utilizados para pneumonia viral; medicamentos anti-citocinas e anti-inflamatórios utilizados durante a síndrome de ativação de macrófagos (MAS) e tempestade de citocinas; anti-inflamatórios na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA); e antiagregantes e anticoagulantes na coagulopatia. Esta revisão também destaca a presença de dois diferentes grupos de exantemas relacionados à infecção por COVID-19, como um importante fator de diagnóstico diferencial de reação de hipersensibilidade a fármaco. É extremamente importante distinguir se essas erupções cutâneas estão relacionadas à doença ou ao uso dos medicamentos citados anteriormente, considerando que, na maioria dos deles, já se sabe que reações cutâneas são tardias à administração. Felizmente, a literatura existente revela que a maioria desses medicamentos raramente causa reações de hipersensibilidade, mas reações graves podem ocorrer. Uma limitação desta revisão é que ela inclui um número extremamente baixo de notificações

de reações adversas a medicamentos observadas até o momento durante o tratamento para COVID-19. Os autores concluem que, para abordagens mais precisas, é necessário obter dados sobre reações de hipersensibilidade a fármacos referentes à COVID-19 a partir de ensaios clínicos.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Trata-se de uma revisão abrangente sobre reações de hipersensibilidade causadas por diversos medicamentos, registrados para outras doenças, que estão sendo utilizados para tratamento de COVID-19. Como muitos ensaios clínicos ainda estão em andamento, ainda é baixa a quantidade de informações disponíveis sobre reações de hipersensibilidade associadas a esses fármacos no tratamento de COVID-19 . Os autores alertam também que reações cutâneas, comuns às reações de hipersensibilidade a fármacos, estão presentes na sintomatologia de COVID-19, sendo necessário o diagnóstico diferencial.

VACINA

RELATÓRIO \ *REINO UNIDO*

Devido à pandemia da COVID-19, dez ensaios clínicos de vacina estão em andamento. Em média, dez anos são necessários para o desenvolvimento de uma vacina. No entanto, a esperança é que, para COVID-19, a vacina esteja pronta em menos tempo. As previsões iniciais seriam de que a vacina contra SARS-CoV-2 estariam prontas com 18 meses, o que já seria um intervalo incrivelmente curto. Contudo, alguns pesquisadores acreditam que até o final do ano ela estará disponível. Esse otimismo é devido às novas tecnologias disponíveis atualmente. Entretanto, o vacinologista Adrian Hill, da Universidade de Oxford, destaca preocupação com o processo. Segundo o pesquisador, apesar da urgência da vacina, é preciso cautela. Vários ensaios clínicos pequenos e rapidamente desenhados chamam a atenção dos pesquisadores, uma vez que podem ser ineficazes e exacerbar a doença, por meio de aprimoramento dependente de anticorpos ou outros mecanismos. O apetite global por qualquer vacina bem-sucedida, se e quando estiver pronta, trará suas próprias dificuldades. Os desenvolvedores estão começando a aumentar a produção, mesmo com risco de que seus candidatos favoritos fiquem aquém. Distribuição, entrega e administração precisam ser elaboradas. E depois há a questão do acesso. Com o setor público investindo pesadamente no desenvolvimento dessas vacinas, há crescentes apelos à acessibilidade universal, mas fatores nacionalistas, geográficos e comerciais podem ser um obstáculo.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion*, 6 de 6 critérios foram atendidos.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

REFERÊNCIAS

1. Diaz-Arocutipa C, Saucedo-Chinchay J, Hernandez A V. **Association Between ACEIs or ARBs Use and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.06.03.20120261. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/06/08/2020.06.03.20120261.abstract
2. "Gräf DD, Stein C, Pagano CGM, Matuoka JY, Medeiros FC, Brito GV, *et al.* **Tocilizumabe para infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19) Revisão sistemática rápida**. Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/14/tocilizumabe-para-pacientes-com-covid-19/. Acessado em [09/06/2020].
3. Liu X, Long C, Xiong Q, Chen C, Ma J, Su Y, Hong K. **Association of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibition with Risk of COVID-19, Inflammation Level, Severity and Death in Patients With COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis**. MedRix preprint: Doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.20.20108399
4. Ren L, Xu W, Overton JL, Y S, Chiamvimonvat N, Thai P. **Assessment of Hydroxychloroquine and Chloroquine Safety Profiles – A Systematic Review and Meta-Analysis**. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20088872.
5. Tobaiqy M, Helmi N, Majrashi M, Majrashi M, Al-Dahery S, Mujallad A. **COVID-19 therapeutics outcome: systematic review and data analysis**. Research Square. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-33391/v1
6. Barthélémy R, Blot PL, Tiepolo A, Le Gall A, Mayeur C, Gaugain S, Morisson L, Gayat E, Mebazaa A, Chousterman BG, Efficacy of Almitrine in The Treatment of Hypoxemia in Sars-Cov-2 Acute Respiratory Distress Syndrome, CHEST (2020), doi: https://doi.**org/10**.1016/j.chest.2020.05.573.
7. Chen W, Yao M, Fang Z, Lv X, Deng M, Wu Z. **A study on clinical effect of Arbidol combined with adjuvant therapy on COVID-19**. Journal of Medical Virology. https://doi.org/10.1002/jmv.26142
8. Meltzer D O, Best T J, Zhang H, *et al.* **Association of Vitamin D Deficiency and Treatment with COVID-19 Incidence**. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.08.20095893.
9. Petrak R, Skorodin N, Van Hise N, Fliegelman R, Pinsky J, Didwania V, *et al.* **Tocilizumab as a Therapeutic Agent for Critically Ill Patients Infected with SARS-CoV-2**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.06.05.20122622. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/06/08/2020.06.05.20122622.abstract
10. Felice C, Nardin C, Di Tanna GL, Grossi U, Bernardi E, Scaldaferri L, *et al.* **Use of RAAS inhibitors and risk of clinical deterioration in COVID-19: results from an Italian cohort of 133 hypertensives**. Am J Hypertens [Internet]. 2020 Jun 8; Available from: https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa096
11. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, Milner JD. **Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City**. JAMA. 2020 Jun 8. doi: 10.1001/jama.2020.10374. Online ahead of print.
12. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, *et al.* **Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2**. JAMA [Internet]. 2020 Jun 8; Available from: https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369

13. Gelincik A, Brockow K, Celik G, Doña I, Mayorga C, Mayorga L, *et al.* **Diagnosis and management of the drug hypersensitivity reactions in coronavirus disease 19**. ResearchGate. 2020. Disponível em: 10.22541/au.158896330.05120330.
14. Mullard A. **COVID-19 vaccine development pipeline gears up**. The Lancet. World Report V. 395, 10239, 1751-1752, 2020. Doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31252-6
15. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 23: página 1-página 61

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (10 de junho de 2020)**. 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 02/06/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04421534/Egito	Imunomodulador	Lactoferrina	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	09/06/2020	Cairo University
2	NCT04421404/EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Placebo	Ainda não recrutando	09/06/2020	Priscilla Hsue, MD; Blood Systems Research Institute; San Francisco General Hospital; University of California, San Francisco
3	NCT04422678/Egito	Antineoplásico	Mesilato de imatinibe	Placebo	Ainda não recrutando	09/06/2020	Alexandria University; Science, Technology & Innovation Funding Authority (STIFA), Egypt
4	NCT04422509/Holanda	Produto biológico	lanadelumab	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	09/06/2020	Radboud University; Takeda
5	NCT04421027/EUA	Antineoplásico	Baricitinibe	Placebo	Ainda não recrutando	09/06/2020	Eli Lilly and Company
6	NCT04420299/Espanha	Anticoagulante	Bemiparina em dose profilática	Bemiparina em dose terapêutica	Recrutando	09/06/2020	Fundación de investigación HM; Syntax for Science, S.L
7	NCT04420741/ Dinamarca	Medicamento para hipertensão arterial pulmonar	Iloprost	Placebo	Ainda não recrutando	09/06/2020	Pär Johansson; Rigshospitalet, Denmark
8	NCT04423861/Brasil	Antiparasitário	Nitaxozanida	Placebo	Ainda não recrutando	09/06/2020	Azidus Brasil; Farmoquimica S.A.; Hospital Casa de Saúde - Vera Cruz- Campinas- SP - Brazil
9	NCT04424056/França	Antirreumático; Produto biológico; Antineoplásico	Anakinra e Ruxolitinibe; Tocilizumabe e ruxolitinibe	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	09/06/2020	Assistance Publique Hopitaux De Marseille
10	NCT04420247/Brasil	Antimalárico	Cloroquina; Hidroxicloroquina	Tratamento padrão	Suspended	09/06/2020	Centro de Estudos e Pesquisa em Emergencias Medicas e Terapia Intensiva
11	NCT04421508/EUA	Terapia de suporte	Óxido nítrico inalado	Placebo	Ainda não recrutando	09/06/2020	Bellerophon Pulse Technologies; Bellerophon

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 02/06/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
12	NCT04424134/ Federação Russa	Expectorante; diurético	Bromexina e espirinolactona	Tratamento padrão	Recrutando	09/06/2020	Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center
13	NCT04421664/EUA e Canada	Antimalárico	Hidroxicloroquina como profilaxia	Placebo	Recrutando	09/06/2020	McGill University Health Centre; Research Institute of the McGill University Health Centre; University of Manitoba; University of Alberta; University of British Columbia; McMaster University; Lawson Health Research Institute; Eastern Health; University of Minnesota
14	NCT04422561/Egito	Antiparasitário	Ivermectina como profilaxia	Sem comparador	Recrutando	09/06/2020	Zagazig University
15	NCT04420364/EUA	Imunomodulador	Manutenção da imunossupressão	Redução da imunossupressão	Ainda não recrutando	09/06/2020	
16	NCT04423042/Canadá	Produto biológico	Tocilizumabe	Sem comparador	Ainda não recrutando	09/06/2020	University of Calgary; Hoffmann-La Roche

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas –
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático ¿ FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de Plasma Convalescente como alternativa no tratamento de Pacientes Críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de Convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de Exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	03/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	05/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972